



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA
DARBEOETİN ALFA TEDAVİSİNİN
ATEROSKLEROTİK BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Tuncay DAĞEL

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2007



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA
DARBEPOETİN ALFA TEDAVİSİNİN
ATEROSKLEROTİK BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Tuncay DAĞEL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Kamil DİLEK

Bursa – 2007

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii-iii
İngilizce Özet	iv-v
Giriş	1-19
Amaç	20
Gereç ve Yöntem	21-23
Bulgular	24-26
Tartışma	27-35
Sonuç	36
Kaynaklar	37-51
Teşekkür	52
Özgeçmiş	53

ÖZET

Anemi, son dönem böbrek yetmezliğinde sık görülen bir bulgu olup, yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. Anemi, kronik böbrek yetmezliğinde en önemli etkisini aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimine yol açarak göstermektedir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında ölümlerin yarısından aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların sorumlu olduğu görülmüştür. Bu hastalarda anemi tedavisinin kısa ve uzun dönemde kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalitesini azaltabileceği düşünülmektedir. Yeni geliştirilmiş, uzun etkili eritropetin analogu olan darbepoetin alfa, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında görülen aneminin tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışmamızda darbepoetin tedavisinin kısa dönemde aterosklerotik hastalıkların yeni belirteçleri olan serum homosistein ve yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) düzeylerini etkileyip etkilemediği araştırdık.

Çalışmaya Mayıs-Ekim 2005 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'na bağlı hemodiyaliz ünitesinde diyalize giren 11 erkek ve 9 kadın hasta alındı. Hastalara ortalama 0,45mikrogram/kg dozunda darbepoetin- α tedavisi başlandı. Tedaviden önce ve tedavinin 12. haftasında kan örnekleri alınarak hemogram, serum homosistein, (hs-CRP) düzeyleri ölçüldü. Tedavinin sonunda, ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyinde, tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptandı. Serum homosistein ve hs-CRP düzeylerinde, tedavinin sonunda istatistiksel açıdan anlamlı olmayan değişiklikler gözlemlendi.

Sonuç olarak, darbepoetin- α tedavisinin son dönem böbrek yetmezliği hastalarında anemiyi etkili olarak düzelttiği, yeni aterosklerotik belirteçler olan serum homosistein ve hs-CRP düzeylerini etkilemediği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Anemi, Son dönem böbrek yetmezliği, Homosistein, hs-CRP, Darbepoetin- α

SUMMARY

THE EFFECT OF DARBEPOETIN ALPHA TREATMENT ON ATHEROSCLEROTIC MARKERS IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE

Anemia is a finding that can be seen often at end-stage renal disease and also an important health problem which threatens the life. Anemia shows its the most important effect in chronic kidney failure by causing atherosclerotic cardiovascular disease development. It has been shown that atherosclerotic cardiovascular diseases are responsible for half of the deaths of the patients having end-stage renal disease. It is thought that for these patients, anemia treatment can decrease the morbidity and mortality of cardiovascular diseases at both short and long term. Darbepoetin alpha, the analog of newly developed and long term effective erythropoietin, is used for the treatment of anemia which is seen at patients with end-stage renal disease. In our study, we research whether darbepoetin treatment, at short term, affects the levels of serum homocysteine and high sensitive CRP (hs-CRP) which are the new markers of atherosclerotic diseases.

Between May-October 2005 11 men and 9 women patients receiving dialysis at hemodialysis unit attached to Uludağ University Medical Faculty Internal Disease Department Nefroloji Branch, were enrolled to the study. For

these patients at average 0,45 mikrogram/kg dosage darbepoetin treatment were administered. Before the treatment and at 12nd week of the treatment, hemogram, serum homocysteine, and hs-CRP levels were measured by taking blood patterns. At the end of the treatment, statistically a significant increase was determined at average hemoglobin and hematocrit levels compared to before of the treatment. At the end of the treatment, changes which are not statistically significant were observed at serum homocysteine and hs-CRP levels.

As a conclusion, it has been determined that darbepoetin treatment improves anemia effectively at patients having end-stage renal disease but it doesn't affect the levels of serum homosisteine and hs-CRP which are new markers of atherosclerosis.

Key Words: Anemia, End-Stage Renal Disease, homocysteine, hs-CRP, Darbepoetin- α

GİRİŞ

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kronik böbrek yetmezliği; KDOQI'nın (Kidney Disease Outcome Quality initiative) yapmış olduğu tanıma göre, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan yada görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması veya GFR'nin 3 aydan uzun bir sürede 60 ml/dk/1.73 m²'den düşük olması şeklinde tanımlanır.(1) National Kidney Foundation'ın sınıflamasına göre, kronik böbrek yetmezliği(KBY) böbrek fonksiyonlarının derecesine göre 5 evreye ayrılmıştır. Kronik böbrek yetmezliğinin evreleri tablo-1'de görülmektedir (1).

Tablo-1 Kronik böbrek yetmezliği'nin evreleri

Evre	Tanım	GFR ml/dk/1,73 m ²
1	Böbrek hasarı(Normal artmış GFR ile) veya	≥90
2	Hafif GFR azalması	60–89
3	Orta derecede GFR azalması	30–59
4	Ağır GFR azalması	15–29
5	Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)	<15

Böbrek fonksiyon kaybı kritik bir düzeyi aşınca altta yatan nedenin giderilmesi, çoğu kez hastalığın ilerlemesini durduramamaktadır (2). KBY değişen süreler içerisinde ilerleyici nefron kaybı sonucu son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemektedir (3). Bazı tedavi seçenekleri ve tedbirlerle hastalığın son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesi yavaşlatılabilir. Özellikle kan basıncı ve kan şekeri kontrolü, renin anjiyotensin sistemi blokajı bunlardan en önemlileridir (4). KBY'nin en ciddi formu son dönem böbrek yetmezliği evresidir (5). SDBY gelişen hastalarda renal replasman tedavilerinden birini uygulamak gerekir. Renal replasman tedavileri hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonudur. SDBY tedavisinde iki faktör ön plana çıkmaktadır. Bunlardan birincisi hastaların yaşam süresini uzatmak, ikincisi ise hastalara daha iyi bir yaşam kalitesi sağlamaktır (6). Renal replasman tedavileri hastaların semptomlarını ve yaşam kalitelerini etkileyen değişiklikleri kısmen düzeltmektedir. Fakat renal replasman tedavisinde artan bilgi ve teknolojiye rağmen SDBY hastalarının morbiditesi ve mortalitesi hala yüksektir (7–10). SDBY gelişen hastalarda yaşam kalitesi ile morbidite ve mortalitenin arasında çok yakın bir ilişki saptanmıştır.(11) Bundan dolayı hastaların yaşam kalitesini artıracak tedavi yöntemleri üzerinde yoğunlaşmak gerekmektedir. Vücutta biriken metabolik atıkların uzaklaştırılmasını sağlayan bir tedavi yöntemi olan hemodiyaliz tedavisi yaklaşık 40 yıllık geçmişi olan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemi SDBY hastalarında yaşam süresini uzatmakta ve yaşam kalitesini arttırmaktadır (6).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ANEMİ

Anemi, kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde bile ortaya çıkabilen önemli bir sağlık sorunudur. Bununla birlikte son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda sık rastlanılan bir bulgudur. Yapılan çalışmalar daha düşük hemoglobin (Hb) düzeyinin daha düşük glomerüler filtrasyon hızı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. GFR 60 ml/dk düzeyinde iken bile anemi görülebilmekte

ve kronik böbrek yetmezliğinde ortaya çıkan aneminin derecesi hastalığın süresi ve yaygınlığı ile ilişkilendirilmektedir (12–15).

KBY’de meydana gelen anemi normokrom normositerdir (16). KBY’de anemi nedenleri Tablo-2’de görülmektedir.

Tablo-2 Kronik böbrek yetmezliğinde anemi nedenleri

Eritropoetin eksikliği
Eritrosit ömrünün kısalması
Üremik hematopoetik inhibitörlerin varlığı
Hemoliz
Kronik kan kaybı
Demir eksikliği

Günümüzde, eritropoetin (EPO) tedavisinin başarılı sonuçları ışığı altında KBY anemisinde en önemli nedenin EPO eksikliği olduğu iyi bilinmektedir (17).

ANEMİ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Aneminin KBY’deki en önemli etkisi kardiyovasküler hastalık gelişimindeki olası rolüdür. Hemodiyaliz hastalarında anemi ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (18). SDBY hastalarında yapılan birçok çalışmada, anemi ile kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında bağımsız bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (19, 20). Aneminin kardiyovasküler hastalık üzerine etkisi SDBY gelişmeden, renal replasman tedavisine ihtiyaç ortaya çıkmadan yıllar önce başlıyor gibi görünmektedir (16). SDBY hastalarında

morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardır. Yapılan çalışmalar, SDBY hastalarında ölümlerin yarısından aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların sorumlu olduğunu (21) ve hemodiyaliz hastalarında, genel nüfustaki insanlarla kıyaslandığında mortalitenin 10–30 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (22). Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve iskemik kalp hastalığı, KBY hastalarında en sık rastlanılan klinik tablolardır (23–26). Anemi, KBY hastalarında SVH varlığı ile bağımsız olarak ilişkilidir ve SVH gelişiminde rol oynar (26). Hastaların çoğunda diyaliz başlangıcında SVH vardır ve diyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarında daha sonra ortaya çıkacak kardiyak morbidite ve mortalitenin önemli bir habercisidir (22). Ekokardiografi kriterleri ile gösterilen SVH, Kanada’da hemodiyalize giren hastaların %74’ünde saptanmıştır (27). Tucker ve ark. yaptığı bir çalışmada kreatin klerensi 30 ml/dk’nın altında olan hastalarda SVH sıklığı %38, kreatin klerensi 30 ml/dk’nın üzerinde olan hastalarda ise %16 olarak saptanmıştır.

ANEMİ TEDAVİSİNİN FAYDALARI

Anemi tedavisinin KBY hastalarında bilinen ve tahmin edilen birçok faydalı etkileri vardır.

Bilinen faydalı etkileri

- Sağlığa bağlı yaşam kalitesinde iyileşme
- Çalışma ve egzersiz kapasitesinde iyileşme
- Bilinç durumunda iyileşme
- Seksüel fonksiyonlarda iyileşme
- İmmün cevapta iyileşme
- Hemostatik üremi hasarında iyileşme
- Eritrosit transfüzyonu ihtiyacında azalma
- Sol ventrikül hipertrofisinin azalması

Artmış kalp debisinin normalizasyonu

Anjina semptomlarında azalma

Miyokard iskemisinde azalma

Tahmin edilen faydalı etkileri

Sol ventrikül hipertrofinin önlenmesi

Kısa ve uzun dönem morbiditede azalma

GFR düşüşünde azalma

SDBY sonrasında hastaneye yatışta azalma (28).

ERİTROPOETİN

Hematopoez ile KBY arasındaki ilişki bir asırdan uzun zamandır bilinmektedir. İlk olarak 1835'te Richard Bright tarafından bu konuya dikkat çekilmiştir. Carnot ve Deflandre 1906'da eritropoezi uyaran humoral bir faktör olduğunu öne sürmüşlerdir. Erslev, 1953'te anemik serumun eritropoetik etkisini göstermiştir. Jacobson ise kaynağın böbrekler olduğuna dikkati çekmiştir. Miyake ve ark. 1977'de eritropoetin hormonunu elde etmeyi başarmışlardır. Ekim 1983'te eritropoetin geni klonlanmıştır. Aralık 1985'te Eschbach tarafından ilk defa bir hastada rekombinant EPO kullanılmıştır. Haziran 1986'da Seattle grubu ve Londra/Oxford grubu tarafından SDBY anemisini düzeltmede eritropoetin etkili olduğu gösterilmiştir (29, 30). Günümüzde KBY hastalarında anemi tedavisi için eksojen eritropoetik proteinler 10 yıldan uzun süredir başarıyla kullanılmaktadır ve KBY anemisi tedavisi için altın standart olarak kabul edilmektedir (31–36).

Eritropoetin; glikoprotein yapıda, 30 kDA ağırlığında, 165 aminoasit içeren bir hematopoetik büyüme faktörüdür (37, 38). Fetüsten doğuma kadar esas olarak yapıldığı organ karaciğerdir (37–39). Doğumla birlikte bu görevi böbrekler üstlenir. Böbreklerde peritübüler kapiller yataktaki interstisyel hücreler tarafından

üretir ve dolaşıma salınır. Dolaşımdan nasıl uzaklaştırıldığı henüz açıklık kazanmamakla birlikte bir kısmı idrarla değişmeden atılmakta, diğer kısmı ise muhtemelen karaciğer tarafından yıkılmaktadır (37). Fizyolojik olarak normal koşullarda, her kişide eritropoetinin plazma düzeyleri sabittir ve serum düzeyi 6–30 mu/ml'dir. KBY olmaksızın anemi gelişen olgularda, aneminin derecesiyle ilişkili olarak serum EPO düzeyi artar ve 100–200 mu/ml ve üzeri düzeylere ulaşabilir. KBY anemisi varlığında ise böyle bir EPO artışı görülmez. Bu durum KBY anemisinde doku hipoksisine karşı EPO cevabının bozulmasıyla açıklanmaktadır (40).

Eritropoetin eritropoezi, pluripotent kök hücrelerden henüz farklılaşmamış eritroid öncül hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanarak uyarır. EPO'nun majör biyolojik etkisinin, eritroid öncül hücrelerinin sayılarının düzenlenmesi ve bu öncüllerin eritrositlere maturasyonunun indüklenmesi olması nedeniyle, EPO'nun sürekli varlığı eritroid öncüllerin farklılaşması ve varlıklarının devamı için kritik rol oynamaktadır (17, 28). EPO'nun haftada 3 kez uygulanıyor olması hem hasta açısından hem de sağlık çalışanları açısından oldukça zordur. Bu nedenle son yıllarda EPO analogu olan ve yarı ömrü uzun olması neticesinde haftada bir kez uygulanabilme kolaylığına sahip darbepoetin - α preparatı kullanılmaya başlanmıştır.

DARBEPOETİN ALFA

SDBY veya ilerleyici renal bozukluğu olan hastalarda anemi tedavisi için geliştirilmiş, uzun etkili, hiperglikozile rekombinant insan eritropoetini analogudur. Darbepoetin alfa, biyokimyasal olarak rekombinant insan eritropoetininin (rhuEPO) farklıdır (41). Fakat eritropoezi rhuEPO ile aynı mekanizma üzerinden uyarmaktadır (42–44). Araştırmacılar, epoetinin serum klerens hızının in vivo biyolojik aktivitenin başlıca belirleyicisi olduğunu ve epoetinin serum klerens hızının sialik asit içeriğini yükselterek düşürülebileceğini

bulmuşlardır (45–47). Bu bulgulara dayanarak darbepoetin alfa, geleneksel epoetinden daha fazla sialik asit içerecek şekilde tasarlanmıştır. Özellikle iki ilave sialik asit içeren karbonhidrat zincirinin bağlanmasına olanak tanıyan beş aminoasit yedeği vardır (46, 47).

Epoetin ile darbepoetin alfanın yapısal farklılıkları tablo-3'te görülmektedir (41).

Tablo-3 Epoetin ile darbepoetin alfanın yapısal farklılıkları

EPOETİN	DARBEPOETİN ALFA
3 N bağlı karbonhidrat zincir	5 N bağlı karbonhidrat zincir
14' e kadar sialik asit kalıntı	22' ye kadar sialik asit kalıntı
30400 dalton	37100 dalton
%40 karbonhidrat	%51 karbonhidrat

Yapılan çalışmalar, epoetine oranla darbepoetin alfanın daha düşük serum klerens hızı ve dolayısıyla da iki ile üç kata kadar daha uzun serum yarı ömrünün olduğunu göstermiştir (46–49). Bu durum hasta için yararlı olan, haftada bir (hatta daha düşük sıklıkta) dozaj imkanını yaratmaktadır (50–53). Subkutanöz (s.k.) ya da intravenöz (i.v.) olarak uygulanan darbepoetin- α tedavisi göstermiştir ki, kronik böbrek yetmezliğine bağlı aneminin düzeltilmesinde, haftada bir kez uygulanan darbepoetin- α tedavisi, haftada iki veya üç kez uygulanan epoetin tedavisi kadar etkilidir (51, 54). Hedef Hb konsantrasyonunun uzun dönemde korunmasında, haftada bir kez uygulanan darbepoetin- α tedavisi, haftada iki veya üç kez uygulanan epoetin tedavisi kadar

etkilidir (50). Darbepoetin- α 'nın hasta ağırlığına göre tavsiye edilen başlangıç dozu. 4'te görülmektedir.

Tablo-4 Darbepoetin- α 'nın hasta ağırlığına göre tavsiye edilen başlangıç dozu

Hasta Türü	Tavsiye Edilen Başlangıç Dozu
Periton diyalizi/Prediyaliz	0,45 mikrogram/kg/hafta (SK)
Hemodiyaliz	0,45 mikrogram/kg/hafta (SK veya IV)

SK: Subkutan, IV: İntravenöz.

Darbepoetin alfa, hemodiyaliz seansı boyunca herhangi bir zamanda uygulanabilir. Tedaviye bir kere başlandığında, yaklaşık 12 gr/dl düzeyinde bir hedef Hb konsantrasyonunu koruyabilmek için, klinisyenlerin darbepoetin- α dozunu ayarlamaları tavsiye edilmektedir. Tedaviye başlarken veya doz değiştirme sonrasında, hastanın Hb konsantrasyonu her 4 haftada bir, gerektiğinde daha sık ölçülmelidir. Darbepoetin alfa dozu tipik olarak Hb konsantrasyonundaki artış hızına göre ayarlanmaktadır. Eğer, tedavi başlangıcından veya doz değişikliğinden sonra Hb konsantrasyonunda gözlemlenen artış 4 haftalık dönemde 1 gr/dl'den düşük ise, klinisyenlere dozu yaklaşık olarak %25 oranında arttırmaları tavsiye edilmektedir. Doz artışları normal olarak her 4 haftada birden daha sık yapılmamalıdır. Eğer, Hb konsantrasyonundaki artış 4 haftalık dönemde 2.5 gr/dl'den fazla ise, istenmeyen olayların riskini azaltmak için, darbepoetin alfa dozunun %25–50 oranında azaltılması önerilmektedir. Eğer, Hb konsantrasyonu 14 gr/dl'yi aşarsa, Hb konsantrasyonu 13 gr/dl'nin altına düşene kadar tedaviye devam etmemeli

ve sonrasında tedaviye yaklaşık olarak %25 oranında daha düşük bir dozda tekrar başlanmalıdır (55).

KBY hastalarının optimal hemoglobin ve hematokrit (hct) düzeyi hedefi tam olarak belirlenmemiştir. Ulusal Böbrek Vakfı Diyaliz Sonlanışı Kalite İnsiyatif (NKF-DOQI) kılavuzu, diyaliz hastalarında EPO tedavisi için hedef Hct düzeyinin %33-36 (Hb: 11-12 gr/dl) arasında olması gerektiğini önermektedir (28).

Darbepoetin yada epoetin tedavilerine yanıt eksikliğini tanımlamak için aynı kriterler kullanılmaktadır. Darbepoetin alfaya olan direnç; haftalık 1.5 mikrogram/kg'dan daha fazla doz alırken hedef Hb konsantrasyonlarını elde etme başarısızlığı veya hedef Hb konsantrasyonlarını koruyabilmek için bu gibi bir doza sürekli ihtiyaç duymak olarak tanımlanabilir. En yaygın sebep, mutlak ya da fonksiyonel demir eksikliğidir. Demir eksikliğinin yokluğunda, direnç için en önemli olası nedenler; inflamasyon, infeksiyon, malign hastalık ve kronik kan kaybıdır. Daha nadir görülen nedenler ise; folat eksikliği, vitamin B12 eksikliği, alüminyum toksisitesi, hiperparatiroidiye bağlı gelişen osteitis fibroza, hemoglobinopatiler, miyelofibrozis gibi primer kemik iliği hastalıklarıdır (34, 55, 56, 57).

Klinik çalışmalarda darbepoetin ya da epoetin alan 9000'den fazla KBY hastasından yola çıkarak oluşturulmuş bir güvenilirlik veri bankasının analizlerine dayanarak, darbepoetin alfanın iyi tolere edilen bir ilaç olduğu bulunmuştur. Bu analizler, darbepoetin alfa ve epoetin alan gurupların her ikisinde de görülen yan etki sıklığı ve şiddetinin benzer olduğunu göstermiştir (41). Klinik çalışmalarda, darbepoetin alfa kullanan hastalar arasında en sık olarak bildirilen yan etkiler; hipertansiyon, hipotansiyon ve miyalji olarak tespit edilmiştir (57). Darbepoetin ve epoetin uygulamasından sonra istenmeyen olay insidansı tablo-5'te görülmektedir.

Tablo-5 Darbepoetin ve epoetin uygulamasından sonra istenmeyen insidansı(> %10)

İstenmeyen olay	Darbepoetin alfa (n= 1578)	Epoetin (n= 591)
Hipertansiyon	% 23	% 26
Hipotansiyon	% 22	% 25
Miyalji	% 20	% 27
Baş ağrısı	% 16	% 18
İshal	% 15	% 21
Kusma	% 15	% 20
Bulantı	% 14	% 24
Karın ağrısı	% 12	% 17
Artralji	% 11	% 13
Dispne	% 12	% 18

Hipotansif olayların çoğunun eritropoetik ajana değil de diyaliz prosedürüne bağlı olduğu görülmektedir. Tedaviye bağlı olarak değerlendirilenler arasında en yaygın olan yan etkiler; hipertansiyon ve enjeksiyon yeri ağrısıdır. Hipertansiyon genellikle antihipertansif tedaviyle kolaylıkla kontrol edilebilmektedir. Eğer uygun antihipertansif tedaviye rağmen yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamıyorsa, eritropoetik tedavinin dozunun azaltılması ya da kesilmesi düşünülebilir. Subkutanöz enjeksiyon yeri ağrısı darbepoetin kullananların % 7'sinde bildirilmiştir. Genellikle orta şiddette olan bu ağrı geçici olup, çoğunlukla ilk enjeksiyondan sonra oluşmaktadır (31, 44, 54).

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz; elastik arterlerin, geniş ve orta büyüklükteki muskuler arterlerin kronik, progresif bir hastalığıdır. Aterosklerozun esas lezyonu olan ateromlar veya başka bir deyişle fibröz-yağlı plaklar intima tabakası içine doğru ilerleyen fokal lezyonlar şeklinde bulunurlar. Bunların orta kısmında kolesterol esterleri ve kolesterolden zengin yağlı bir tabaka ve dış kısmında ise bağ dokusundan zengin bir kılıf vardır. Arterioskleroz; arteriollerin ve küçük arterlerin tutulumuyla karakterize, hipertansiyon ve diyabetin de genellikle eşlik ettiği bir durumdur (58).

Ateroskleroz ile ilgili çalışmalar daha çok epidemiyoloji ve riskler konusunda yoğunlaşmıştır. Mortalite yanında morbiditede de ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Toplumdaki her beş kişiden birisi en az bir çeşit kardiyovasküler hastalığa yakalanmaktadır ve her altı kişiden biri 65 yaşından önce kardiyovasküler nedenlerden ölmektedir.

Aterosklerozun Patogenezi

İnsan otopsi çalışmaları, en erken lezyonların yağ çizgileri (fatty streak) ve fibröz plaklar olduğunu göstermiştir. Genellikle asemptomatik olup, tıkanıklık yapmazlar (59). Batı tipi diyetle beslenen kimselerin çoğunda yirmili yaşlarda yağ çizgileri oluşmaktadır. Yağ çizgileri, mikroskobik olarak incelendiğinde, köpük görüntüsü veren ve intrasellüler lipidlerle dolu geniş hücrelerin (köpük hücreler = foam cells) endotel altında toplanması ile karakterizedir. Böylece aterosklerozun esas lezyonu olan ateromatöz plak oluşur. Köpük hücrelerinin bir kısmı düz kas orijinli olsa da esas olarak lipid yüklü makrofajlardır. Yağ çizgilerinin, aterojenik basamakların geri dönüşlü bir evresi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca bütün yağ çizgileri mutlaka fibröz plağa dönüşmemektedir.

Fibröz plak, aterosklerozun en önemli patolojik lezyonudur. Fibröz yağ plaklarında, hücre dışında biriken kolesterol ve kolesterol esterlerinin oluşturduğu, ekstrasellüler lipidden oluşan bir çekirdek bulunmaktadır. Bunların etrafını düz kas hücreleri ve bağ dokusundan oluşan bir kapsül sarar. Zamanla bu plak büyür ve media tabakasını aşındırarak elastikiyet kaybına neden olur. Fibröz plak, tromboz, hemoraji veya kalsifikasyonla ilişkili olduğunda komplike lezyon olarak adlandırılır. Komplike lezyon oluşumu yaşla birlikte artmaktadır. Fibröz aterom plakları zamanla komşu dokudaki adventisyadan gelen lenfositlerle infiltre olur ve yeni damar oluşumları meydana gelir. Luminale yüzeyde ülserleşme veya fissürleşme plak rüptürüne neden olabilir. Ardından kolesterol embolileri meydana gelebilir. Fissürleşme veya ülserleşmiş lezyonların üzerine tromboz eklenebilir. Plak içine hemoraji sonucunda plakta balonlaşma ve rüptür meydana gelebilir.

Aterosklerozun gelişimi yavaştır. Klinik tablonun ortaya çıkması yıllar alabilir. En sık görüldüğü yerler sırasıyla; alt abdominal aorta, koroner arterler, popliteal arterler, inen torasik aorta, karotis arterler ve beyin Willis poligonunu oluşturan damarlardır.

Ateroskleroz ve İnflamasyon

Ateroskleroz, yaşamın erken dönemlerinde arteriyel duvarda yağlı çizgilenme olarak başlayan patolojik bir süreçtir. Bu lezyonlar, endotel altında toplanmış olan makrofajlardan gelişen köpük hücrelerinden oluşmaktadır. Klasik patolojik çalışmalar, hastalığın her döneminde monosit kökenli makrofajlar ve T lenfositleri gibi inflamatuvar hücrelerin varlığını göstermiştir. Ortama mononükleer hücrelerin katılması ve düz kas hücrelerinin migrasyonu ile yağlı çizgilenme daha büyük aterosklerotik plak olarak karşımıza çıkmaktadır. Aterosklerotik plak gelişiminin doğal öyküsü, lezyonun arteriyel yataktaki lokalizasyonu, genetik yatkınlık ve çevresel risk faktörlerinin etkisi altında değişkenlik göstermektedir.

Prospektif nitelikteki bazı çalışmalar, sistemik inflamasyonun bazı belirteçlerinin yalnızca sağlıklı bireylerde değil, kararsız anjinalı hastalarda da gelecekteki kardiyovasküler olayları önceden tahmin etmede yararlı olabileceğini göstermiştir. Temel tıp araştırmalarından sağlanan ve giderek artan kanıtlar, aterosklerozun basitçe, damar duvarındaki bir lipid birikimini simgelemekten öte, inflamatuvar hastalık olduğunu düşündürmektedir (60).

Bir inflamasyon mediatörü olan lökositler, aterosklerozun erken dönemlerinde karşımıza çıkmaktadır. Normal damar endoteline lökositlerin bağlanması zor iken aterojenik diyet sonrası endotel hücreleri, selektif adhezyon molekülleri oluşturarak bu bağlanmayı kolaylaştırmaktadır. Vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1); insanda ve deney hayvanlarında erken dönemde aterosklerotik lezyonda bulunan monosit ve lenfositleri bağlamaktadır. Aterom zerindeki endotelde VCAM-1 ekspresyonu artmış olup, VCAM-1 ekspresyonu bozuk olan farelerde lezyon gelişiminin durduğu gözlenmiştir.

Aterosklerotik risk faktörleri tarafından endotelin zarar görmesi, endoteldeki vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon arasındaki dengeyi bozmakta ve ateroskleroza giden olaylar zincirini başlatmaktadır. Bu da endotel geçirgenliği, trombosit agregasyonu, lökosit adhezyonu, sitokin salınımının artması gibi bir seri olaylarla pekişmektedir. Endotelin hasara uğramasıyla birlikte aterosklerozun en erken göstergelerinden biri olan endotel kaynaklı nitrik oksitin (NO) lokal yapımı azalmaktadır. NO, endojen bir vazodilatatör olmasının yanında anti-inflamatuvar özelliklere de sahiptir. Ayrıca damar duvarında direncin artmasıyla birlikte düz kas hücrelerinde proteoglikan yapımını uyarmaktadır. Lipoprotein partiküllerini bağlayıp, oksidatif stresi kolaylaştıran proteoglikanlar bu şekilde inflamatuvar yanıtın başlamasına katkıda bulunurlar. Arter duvarındaki bu değişiklikler devam ederken, çeşitli sinyaller aracılığıyla T hücreleri, gama-interferon (IFN-γ) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) gibi çeşitli inflamatuvar sitokinler salgılamaya başlar. Bu sitokinler, makrofajlarla vasküler endotel

hücreleri ve düz kas hücrelerini stimüle etmektedir. Plak rüptürü de inflamasyonla yakın ilişkilidir. İnflamatuar hücre içerikleri, TNF- α ve interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinler, çeşitli proteazların yardımı ile plak rüptürü gerçekleşir. Sonuçta, aktive lökositler ve intrinsik arteryel hücreler tarafından salgılanan büyüme faktörleri aracılığı ile çoğalan düz kas hücreleri yoğun bir ekstrasellüler matriks oluşumuna yol açıp aterosklerotik lezyonun gelişimini sağlamaktadır. Günümüzde aterosklerozun önemli bir inflamatuar öğeye sahip olduğuna ilişkin epeyce kanıt vardır. Lezyonlardaki T lenfosit varlığı bunu desteklemektedir. Dolaşımdaki C-Reaktif Protein (CRP) ve serum amiloid A'yı içeren diğer akut faz proteinleri gibi, sistemik düşük dereceli inflamasyonun diğer belirteçleri, kararlı koroner arter hastalığına göre kararsız anjinalı hastalarda yükseldiğinin saptanması olasılıkla koroner arterlerdeki aktif inflamasyonu işaret etmektedir. Dahası yüksek CRP ve fibrinojen düzeyleri kötü prognozun bir göstergesi olarak saptanmıştır. İnflamasyon, aterogenezin en erken safhalarından itibaren kardiyovasküler hastalık spektrumunun her safhasında karşımıza çıkmaktadır. Bu nedendir ki; aterotromboz artık sadece bir lipid depo hastalığı olarak değil, aynı zamanda vasküler inflamasyon ile karakterize olay olarak kabul edilmekte ve bu kavram gelecekteki kardiyovasküler riskin tahmininde kullanılmaktadır (61).

Birçok yeni risk faktörü, subklinik aterosklerozun daha etkin saptanması açısından potansiyel kriterler olarak önerilmiştir. Klinik ilgi özellikle lipoprotein (a), apolipoprotein A ve B, CRP, ve fibrinojen gibi inflamatuar belirteçler ve total plazma homosisteini gibi prematür aterotromboz ile ilişkili biyokimyasal belirteçler üzerine odaklanmıştır (62).

C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

CRP, normalde çok düşük serum düzeyleri bulunan bir akut faz proteindir (63–65). Çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, fiziksel travma, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi inflamatuvar durumlarda serum düzeyi dramatik olarak artar. Akut inflamasyonu olan hastalarda, serum CRP düzeyinde normalin 20 ile 1000 katı artış olabilir (63). 5 subüniteden oluşan CRP, immun yanıt proteinlerinden stabil yapıllı pentraksin ailesinin bir üyesidir. Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 19 saattir ve plazma konsantrasyonundan etkilenmez (64, 65).

CRP ölçümleri aktif enfeksiyon, doku hasarı ve inflamasyonun belirlenmesinde uzun zamandır kullanılmaktadır (66). Son yıllarda aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğunun anlaşılması ile birlikte CRP'nin aterosklerozdaki doğrudan rolü ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi de araştırılmaya başlanmıştır (66). Halen ateroskleroz koroner kalp hastalıklarının altında yatan en önemli sebeptir (66, 67). Klinik ve laboratuvar bulguları aterosklerozun basit bir lipid depo hastalığı olmadığını göstermiştir (67). İnflamasyon, aterosklerozda esas rol oynar ve aterotrombotik olaylarla ilişkisi aterosklerotik plağın erken oluşum fazlarından plak rüptürüne kadar her aşamada söz konusudur (66, 68). Erken dönem aterosklerotik lezyonlarda yaygın CRP birikimleri tespit edilmiştir. CRP bu lokalizasyonlarda terminal kompleman kompleksi ile birlikte görülmüştür. Ani ölüm nedeni ile yaşamını yitiren insanların aterotrombotik lezyonlarının lipid çekirdeklerinde CRP bulunduğu tespit edilmiştir (69). Ayrıca köpük hücrelerinin CRP açısından pozitif boyanma verdikleri tespit edilmiştir. CRP'nin kompleman sistemini aktive edip köpük hücrelerinin oluşumuna katılarak ateroskleroz lezyon oluşumunu başlattığı ileri sürülmüştür (70). Normalde sadece pasif bir belirteç olduğu kabul edilen CRP, aslında vasküler reaktiviteyi bir dizi mekanizma ile doğrudan etkilemektedir (63, 66).

- Adhezyon molekülleri ve endotelin indüksiyonu yapar.
- Nitrik oksit üretimini azaltır.
- LDL oksidasyonunu tetikler.
- Monosit doku faktörünü uyarır. Prokoagülan etki gösterir.
- Makrofajların LDL alımını artırır.
- Endotel vazoreaktivitesini azaltır.
- Arter duvarına monosit adhezyonunu artırır.
- Kompleman aktivasyonunu uyarır.

Tüm bu etkiler, CRP'nin normal damarlarda değil aterosklerotik damarlardaki plaklar üzerindeki etkileridir (63, 66, 70). Yakın zamana kadar sadece interlökin uyarısıyla ve sadece karaciğerde yapıldığı sanılmakta iken, son çalışmalar koroner arter düz kas hücrelerinde ve hastalıklı periferik damarlarda da CRP sentezi yapıldığını ortaya koymuştur. Aterosklerotik damarlardaki CRP mRNA düzeyleri karaciğerdeki ve sağlıklı damarlardaki düzeylerine oranla 7–10 kat artmış bulunmuştur (66).

İnflamasyon belirteci olarak CRP'nin yüksek plazma düzeylerinin aterosklorozun yaygınlığını öngördüğü birçok çalışmada bildirilmiştir (63, 71–74). Koroner kalp hastalığında lipidlerin öneminin çok iyi bilinmesine karşılık, miyokard enfarktüslerinin yaklaşık yarısı hiperlipidemisi olmayan kişilerde gerçekleşir (75). Koroner kalp hastalığı bulunan kişilerin yaklaşık %20 kadarında sigara, hiperlipidemi ve diyabet gibi bilinen risk faktörlerinin hiçbiri bulunmamaktadır (67). Yeni risk faktörlerini araştırma gereksinimini ortaya koyan bu durum, ateroskleroz ve komplikasyonlarının başlangıcında inflamasyonun daha önemli rol oynadığı sonucunu ortaya çıkarmıştır (67, 75). Başlıcaları lipoprotein(a), fibrinojen, D dimer, doku plazminojen aktivatörü(TPA), plazminojen aktivatör inhibitör–1 (PAI-1), homosistein gibi diğer inflamatuvar belirteçleri arasında ateroskleroz riskini, özellikle gelecekteki koroner olayların

artma riskini gösterme bağlamında CRP en ümit verici görünmektedir (66, 67, 75, 76).

Kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde ve riskinin belirlenmesinde CRP'nin kullanılabilmesi için daha hassas olarak ölçümüne gerek vardır. Eskiden kullanılan semikantitatif ölçüm yöntemleri çok hassas değildir ve 3–8 mg/L düzeylerinden daha aşağı değerleri negatif olarak göstermektedir. Oysa sağlıklı bireylerin %90'ında CRP değerleri 3.0 mg/L'nin altındadır. Çeşitli epidemiolojik çalışmalar, CRP düzeyleri ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi <10 mg/L değerlerde kategorize etmişlerdir (72). Bu amaçla çoğu CRP karşıtı antikorların lateks ile işaretlenmesi temeline dayanan, 0.15 mg/L düzeyine kadar inen hassasiyetle ölçüm yapabilen, yüksek duyarlılıklı CRP (high sensitivity CRP, hsCRP) ölçüm metotları geliştirilmiştir (67). Ölçümlerde duyarlılık ve özgüllük oldukça yüksektir. Ölçüm maliyetinin standart kolesterolden çok farklı olmayışı diğer inflamatuvar belirteçlere göre standart kardiyovasküler risk saptanmasında hsCRP'yi üstün kılmaktadır (66). Hemodiyaliz hastalarında, sistemik inflamasyonun belirteci olan CRP'nin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (77–80).

HOMOSİSTEİN

Homosistein, vücuttaki tüm hücrelerde, diyetle alınan metioninden demetilasyon sonucunda oluşan, sülfür yapıda ve esansiyel olmayan bir aminoasittir. Remetilasyon yoluyla tekrar metionine dönüşerek metabolize olur (81–84). Homosistein plazmada dört formda bulunur:

- 1-%70-80'i plazma proteinlerine (özellikle albümine) bağlı form
- 2-%20-30'u homosistein dimerleri oluşturacak şekilde kendisiyle bağlı form
- 3-%1-2'si serbest form

4-Sistein gibi diğer tiol yapılarıyla birleşmiş homosistein-sistein mix disülfid formu (81, 85).

Normal sağlıklı popülasyonda açlıkta bakılan homosistein için normal sınırlar 5–15 mikromol/L'dir. Eğer değerler 16–30 mikromol/L arasında ise hafif yükseklikten, 31–100 mikromol/L arasında ise orta dereceli yükseklikten, 100 mikromol/L'den yüksek ise ciddi homosistein yüksekliğinden bahsedilir (81, 84). Homosistein düzeyleri aynı yaş grubu erkeklerde kadınlarınkine oranla %10 kadar daha yüksektir. Her iki cinsiyette de homosistein yaşla birlikte artış göstermektedir (83).

Böbrek yetmezliği ve homosistein

KBY'nin erken safhalarında ılımlı bir homosistein artışı mevcuttur. Renal fonksiyonlarda azalmaya paralel olarak homosistein düzeyi artmakta, hemodiyaliz tedavisine başlandıktan sonra hiperhomosisteinemi kalıcı hale gelmektedir (86). Hafif böbrek yetmezliği olanların normal sağlıklı vakalardan 2 kat, ciddi böbrek yetmezliği olan hastaların ise normal popülasyondan 4 kat daha yüksek plazma homosistein düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur. Daimi hemodiyalize giren hastaların ise normalin ise 3 katı daha yüksek homosistein düzeyine sahip olduğu ve bu yüksekliğin hemodiyalizden sonra yaklaşık %25–50 oranında azalma gösterdiği saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında hiperhomosisteinemi prevalansı folik asit, vitamin B6 ve B12 tedavisi alanlarda %80–85, bu tedavileri sürekli almayanlarda ise %90–100 arasında bulunmuştur (87, 88). KBY hastalarında homosistein yüksekliğinin olası mekanizmaları tablo-6'da görölmektedir (89).

Son dönen böbrek yetmezliği hastalarında hiperhomosisteinemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada, KBY hastalarında total homosisteindeki her 1

mikromol/L'lik artışın kardiyovasküler olaylar yada ölümlerde %1'lik artışa neden olduğunu bildirilmesi, bu hasta popülasyonunda önemli bir morbidite ve mortalite faktörü olduğunu düşündürmektedir (90).

Tablo-6 Renal hastalıklarda homosistein yüksekliğinin olası mekanizmaları

Azalmış sistemik klerens
Bozulmuş renal metabolizma
Enzim inhibisyonu
Vitamin B6 veya B12 eksikliği
Azalmış folat Emilimi
İntraselüler folat inhibisyonu
Hemodiyaliz hastalarında artmış folat kaybı

Hiperhomosisteinemi ve aterosklerotik vasküler hastalıklar

Son üç dekada yapılan vaka kontrollü pek çok çalışmada hiperhomosisteineminin aterosklerotik hastalıkların gelişiminde önemli ve bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilebileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmalardan birisinde açlık homosistein düzeylerindeki 5 mikromol/L'lik artışın erkekler için 1.35 kadınlar için 1.42 aterosklerotik vasküler hastalık gelişimi rölatif risk faktörü ile birlikte olduğu belirtilmiştir (91). Genel popülasyonda 2307 vaka 3541 kontrol ile yapılan 18 çalışmanın 13'ünde total homosistein yüksekliğinin kardiyovasküler hastalık gelişimi ile birlikte olduğu gösterilmiştir (89). Günümüzde, Mallamaci ve ark. hiperhomosisteinemi ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkiyi göstermek için yaptıkları çalışmada; homosistein düzeyindeki her 10 mikromol/l artışa karşılık ölümcül kardiyovasküler olaylarda %20 artmış risk saptamışlardır (92). Deneysel ve klinik kanıtlar, ılımlı hiperhomosisteineminin endotel disfonksiyonuna yatkınlığı artırdığını göstermektedir (93).

AMAÇ

Biz, bu çalışmada son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda aneminin tedavisinde etkin olarak kullanılan bir rekombinant eritropoetin analogu olan darbepoetin alfanın anemi üzerine olan olumlu etkilerinin yanı sıra aterosklerotik hastalıkların yeni belirteçleri olan homosistein ve yüksek duyarlıklı CRP düzeylerini kısa vadede etkileyip etkilemediğini ve böylece kardiyovasküler riskin tahmin edilmesini ve bu sayede alınabilecek tedbirler ve tedavi yöntemleriyle ölümcül kardiyovasküler hastalıkların önlenebileceğini ya da azaltılabileceğini prospektif olarak göstermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Uludağ Üniversitesi İç Hatalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'na bağlı Hemodiyaliz Ünitesinde diyalize girmekte olan 20 SDBY hastası alındı. Tüm hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilerek çalışma formları dolduruldu ve olurları alındı.

Hasta grubu için çalışmaya alınma kriterleri

1. Kontrolsüz hipertansiyonu olmayan hastalar
2. Aktif enfeksiyonu olmayan hastalar
3. Diyabet, malignite vb gibi sistemik hastalığı olmayan hastalar
4. Anemisi (hemoglobin düzeyi 10 gr/dl altında) olan hastalar
5. Statin, antikonvülzan, androjen, metotreksat tedavisi almamış olan ya da en az 3 ay önce kesilmiş olan hastalar
6. Demir, vitamin B12, vitamin B6, folik asit tedavisi almayan hastalar
7. Gebelik ve laktasyon döneminde olmayan hastalar
8. Daha önce hiç eritropoetin tedavisi almamış olan ya da en az 3 ay önce eritropoetin tedavisi kesilmiş olan hastalar

Çalışmaya alınan hastaların kimlik ve iletişim bilgileri, yaş, cinsiyet, başvurudaki hemogram, lipid profili (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid), apolipoprotein A (apo A) apolipoprotein B (apo B), lipoprotein(a), homosistein ve hs-CRP düzeyleri kayıt formlarına kaydedildi.

Serum total kolesterol ve trigliserid düzeyine enzimatik spektrofotometrik yöntemle (Architectc 8000, Abbott Laboratories, ABD) çalışıldı. Serum HDL-kolesterol düzeyi ise HDL scil reagent kiti kullanılarak otoanalizörde (Aeraset, ABD) enzimatik eliminasyon yöntemi kullanılarak ölçüldü. Serum apo A, apo B ve lipoprotein(a) düzeyleri nefelometrik yöntemle (Dade-Behring, Marburg/Almanya) çalışıldı. Serum hs-CRP düzeyi solid faz kemilüminesans immünometrik yöntemle (Immulite 2000, ABD) ölçüldü. Serum total homosistein düzeyi ise floresans polarizasyon immüno ölçüm yöntemiyle (Abbott AxSYM Sistem, ABD) ölçüldü.

Çalışmaya alınan hastalara ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Hemogram, lipid profili, lipoprotein(a), apo A, apo B, hs-CRP ve homosistein için kan örnekleri alındıktan sonra hastalara ortalama 0.45 mikrogram/kg/hafta dozunda darbepoetin- α tedavisi başlandı. Tedavi başlangıcında hastalar düzenli aralıklarla kontrollere çağrılarak Hb düzeyindeki artışa göre darbepoetin- α doz titrasyonu yapıldı. 1 aylık takip süresince Hb düzeyindeki artış 1 gr/dl'nin altında olan hastalarda ilacın dozu %25 oranında artırılarak tedaviye devam edildi. 1 aylık takip süresince Hb düzeyindeki artış 2.5 gr/dl'nin üzerinde olan hastalarda ilacın dozu %25–50 oranında azaltılarak tedaviye devam edildi. Tedavi süresince Hb düzeyi 14 gr/dl'yi aşan hastalarda medikal tedavi hemoglobin değeri 13 gr/dl'nin altına düşene kadar kesildi ve tekrar tedaviye başlarken %25 oranında doz azaltımı yapıldı. Aynı parametrelere tedavinin 3. ayında da bakıldıktan sonra çalışma sonlandırıldı.

İstatistiksel değerlendirme

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemogram, lipid profili, lipoprotein(a), apolipoprotein A, apolipoprotein B, yüksek duyarlıklı CRP, homosistein düzeyleri karşılaştırılırken Wilcoxon signed rank test (wilcoxon işaret sıra testi) kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmeler bilgisayar ortamında, SPSS 13.0 paket programı kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'na bağlı hemodiyaliz ünitesinde diyalize girmekte olan 11'i erkek (%55), ve 9'u kadın (%45) olmak üzere toplam 20 hasta prospektif olarak incelenmek üzere çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri tablo-7'de görülmektedir.

Tablo-7 Hastaların demografik veriler

Yaş(ort)	39.7±3.38
Cinsiyet(K/E)	9/11

Çalışmaya alınan hasta grubunda tedavi öncesinde Hb düzeyi 8.68 ± 0.2 , Hct düzeyi 25.2 ± 0.7 , HDL-kolesterol düzeyi 40 ± 2.4 olarak tespit edildi. 3 aylık darbepoetin- α tedavisi sonrasında Hb düzeyi 11.9 ± 0.3 , Hct düzeyi 35.6 ± 1.0 , HDL-kolesterol düzeyi 48 ± 3.9 olarak ölçülmüş olup tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Hb, Hct için $p < 0.01$, HDL-kolesterol için $p < 0.05$)

Tedavi öncesi lökosit düzeyi 7556 ± 425 , trombosit düzeyi 235000 ± 11034 , total kolesterol düzeyi 185 ± 11.4 , trigliserid düzeyi 162 ± 16 , LDL-kolesterol düzeyi 111 ± 8.9 , apolipoprotein A düzeyi 132 ± 6.2 , apolipoprotein B düzeyi 93 ± 4.9 , lipoprotein (a) düzeyi 32.5 ± 6.4 , homosistein düzeyi 22.7 ± 1.9 , yüksek duyarlıklı CRP düzeyi 0.96 ± 0.32 olarak ölçüldü. 3 aylık darbepoetin- α tedavisi sonrasında lökosit düzeyi 8786 ± 893 , trombosit düzeyi 245300 ± 16100 , total kolesterol düzeyi 197 ± 14.4 , trigliserid düzeyi 179 ± 21 , apolipoprotein A düzeyi 130 ± 9.3 , apolipoprotein B düzeyi 102 ± 9.1 , lipoprotein(a) düzeyi 30.5 ± 6.8 , homosistein düzeyi 22.4 ± 2.4 , yüksek duyarlıklı CRP düzeyi 0.82 ± 0.2 olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0.05$) Hastaların hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik parametrelerindeki değişim tablo-8'de görülmektedir.

Tablo-8 Tedavi öncesi ve sonrası hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik parameterlerdeki değişim

	Tedavi öncesi	3. hafta	12. hafta
Hb - gr/dl	8.68 ± 0.2	9.8 ± 0.3 **	11.9 ± 0.3 ***
Hct - %	25.2 ± 0.7	28.5 ± 1.1 **	35.6 ± 1.0 ***
T-Kol -mg/dl	185 ± 11.4		197 ±14.4
TG -mg/dl	162 ± 16		179 ± 21
LDL-K - mg/dl	111 ± 8.9		112 ± 11
HDL-K - mg/dl	40 ± 2.4		48 ± 3.9 *
Apo A - mg/dl	132 ± 6.2		102 ± 9.1
Apo B - mg/dl	93 ± 4.9		102 ± 9.1
LP(a) - mg/dl	32.5 ± 6.4		30.5 ± 6.8
T.hom.-umol/L	22.7 ±1.9	22.4 ±2.4	22.4 ± 2.4
hs CRP - mg/dl	0.96 ±0.32	1.59 ± 0.89	0.82 ± 0.2

Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, T-Kol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-K: LDL kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol, Apo-A: Apolipoprotein-A, Apo-B: Apolipoprotein-B, LP(a): Lipoprotein(a), T.hom: Total homosistein, hs-CRP: Yüksek duyarlıklılı CRP.

(* p < 0.05) (** p < 0.01) (***) p < 0.001)

TARTIŞMA

Anemi, SDBY’de sıklıkla görülebilen bir bulgu olup, yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur (12-15). SDBY’de ortaya çıkan anemi normokrom normositer olup (16) başlıca etken; yetmezliğe giren böbreklerdeki eritropoetin üretiminin azalmasıdır (17).

SDBY hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardır (21). KBY hastalarında kardiyovasküler hastalığın normal popülasyona göre daha sıklıkla görüldüğü yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (23). Hemodiyaliz hastalarında ölümlerin %50’sinin sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (21). Herzog ve ark. diyaliz hastalarında miyokard infarktüsü sonrası mortalite oranını ilk bir yıl içinde %59, beş yıl içerisinde %90 olarak saptamışlardır (94). Anemi ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Yapılan birçok çalışmada anemi ile kardiyovasküler hastalık arasında bağımsız bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (19, 20). SVH ve iskemik kalp hastalığı, KBY hastalarında en sık görülen kardiyovasküler anormalliklerdir (23–26). Aneminin KBY hastalarında SVH varlığı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (26). Hastaların çoğunluğunda diyaliz başlangıcında SVH olmakla birlikte daha sonra ortaya çıkacak olan kardiyak mortalite ve morbiditenin önemli bir habercisidir (22). Levin ve ark. yaptığı tipik örnekleme çalışmasında; ekokardiografi ile SVH sıklığı, kreatin klerensi 50 ml/dk’dan yüksek olan

hastalarda %26.7, 25–49 ml/dk olanlarda %30.8, 25 ml/dk'dan az olanlarda ise %42.2 olarak bulunmuştur (28).

Anemi tedavisinin KBY hastalarında birçok faydalı etkileri mevcuttur. Özellikle anemi düzeltilmesiyle yaşam kalitesinde iyileşme, egzersiz kapasitesinde iyileşme, bilinç durumunda iyileşme, eritrosit transfüzyon ihtiyacında azalma, immün cevapta iyileşme, hastanede yatış sıklığında azalma, anjina semptomlarında azalma, kısa ve uzun dönem morbiditede azalma sağlanmaktadır (95). SDBY hastalarında anemi tedavisi, sol ventrikül kitle indeksini azaltır, ejeksiyon fraksiyonunu düzeltir ve stres testi sırasında görülen iskemik değişiklikleri yatıştırır (96, 97). Çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler aneminin düzeltilmesinin KBY seyrini yavaşlattığını (glomerüler filtrasyon hızı düşüşünde azalmayla) göstermektedir (95).

KBY anemisi tedavisi için eksojen eritropoetik proteinler 10 yıldan uzun süredir başarıyla kullanılmaktadır (31–36). Optimal hedef Hb düzeyi belirlenmemiş olmakla birlikte Hb düzeyinin 11–12 gr/dl (hematokrit: 33–36%) arasında tutulması önerilmektedir (28).

Darbepoetin alfa; uzun etkili rekombinant insan eritropoetini analogu olup eritropoezisi geleneksel eritropoetin ile aynı mekanizma üzerinden uyarmaktadır (41). Yapılan çalışmalar, darbepoetin alfanın eritropoetine oranla daha düşük klerens hızına sahip olduğunu ve bu sayede iki ile üç katı kadar daha uzun yarılanma ömrü olduğunu göstermiştir (46–49). Bu durum ilacın haftada bir hatta daha az sıklıkta uygulanmasına olanak sağlamıştır (50–53). Hem s.k hem de i.v uygulanan darbepoetin alfa tedavisi KBY anemisinin düzeltilmesinde haftada iki yada üç kez uygulanan epoetin kadar etkilidir (51, 54). Hedef Hb konsantrasyonunun uzun dönemde korunmasında da epoetin kadar etkili olduğu gösterilmiştir.(50). Yapılan çalışmalarda darbepoetin alfanın optimal dozu hem

diyaliz hastalarında hemde prediyaliz hastalarında 0.45 mikrogram/kg/hafta olarak gösterilmiştir (55).

Rekombinant insan eritropoetininin hemodiyaliz hastalarında lipid metabolizması üzerine etkisini değerlendiren birtakım çalışmalar yapılmıştır ve sonuçlar oldukça çelişkilidir. Prata ve ark. 102 hemodiyaliz hastasıyla yaptığı çalışmada EPO öncesi, tedaviden sonra 1. ve 2. yılda hastaları değerlendirmiş, takip sırasında apo A'da anlamlı artış, diğer lipid parametrelerinde (total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, apo B, lipoprotein(a)) anlamlı olmayan değişimler kaydetmişlerdir (98). Viron ve ark. 1992'de 6 ay boyunca rekombinant insan eritropoetini ile tedavi edilen hastalarda apo A'da anlamlı yükseliş, diğer lipid parametrelerinde ise değişmemişlik bildirmişlerdir (99). Kroll ve ark. 2 yılda rekombinant insan eritropoetini ile tedavi edilmiş veya edilmemiş hemodiyaliz hastalarında lipid profilinde herhangi bir değişiklik bulamamışlar, apo A ise değerlendirilmemiştir (100). Matt ve ark. eritropoetin ile tedavi öncesi ve sonrasında 24 hastayı incelemişler, 9-36 aylık takip döneminde lipid profilinde herhangi bir değişiklik bulamamışlardır (101). Pollock ve ark. ilk değerlendirmede (3-6 ay) ve takip döneminin sonuna kadar (12-18 ay) total kolesterol, apo B ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir düşüş, başlangıçta LDL kolesterol düzeyinde düşüş, sonrasında progresif bir artış bildirmişlerdir (102). Bucciante ve ark. total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir artış, HDL-kolesterol düzeyinde ise düşüş olduğunu göstermişler, bunların da aslında gıda alımıyla ilgili olabileceğini speküle etmişlerdir (103). Biz; çalışmamızda HDL-kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p < 0.05$) tespit ettik. Diğer lipid parametrelerinde (T-Kol, TG, LDL-K, Apo A, Apo B, Lp (a)) istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişiklikler bulduk. Hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda, eritropoetin tedavisi fiziksel ve psikolojik aktiviteyi düzeltir. Böylece kendini iyi hisseden hastalarda gıda alımı artmakta ve diyet ayarlamasına gerek duyulmaktadır. Eritropoetin tedavisi esnasında beslenme ile ilgili bu değişiklikler yanında, hematokrit artışına bağlı olarak doku

oksijenasyonu, enzim aktivitesi, fiziksel ve endokrin fonksiyonlar düzelmekte ve bütün bunlar lipid metabolizmasını etkilemektedir. Biz, HDL-kolesteroldeki anlamlı artışın literatürle de uyumlu olarak artmış egzersiz kapasitesi ve fiziksel aktiviteye bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Hem bizim çalışmamızda hem de yukarıdaki bahsedilen çalışmaların hiçbirisinde tedavi sırasında gıda alımı ve protein katabolik hızı ölçülmemiştir. Bu nedenle kan lipid düzeyindeki bu değişimlerin eritropoetin tedavisine mi yoksa diyet alışkanlığına mı bağlı olduğunu söylemek oldukça güçtür (103).

Son yıllardaki çalışmalarla hem primer hem de sekonder korunmada önemli adımlar atılmasına rağmen, aterotromboza bağlı kardiyovasküler hastalıklar dünyada birinci sırada gelen ölüm nedeni olarak devam etmektedir (104). Kardiyovasküler riskin tahmin edilmesinde geleneksel risk faktörlerinin (yaşlanma, hipertansiyon, dislipidemi, sigara içimi, diabetes mellitus) değerlendirilmesinin yanı sıra, yüksek duyarlılık CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin de yarar sağlayacağı öne sürülmüştür (105). Birçok yeni risk faktörü, subklinik aterosklerozun daha etkin saptanması açısından gündeme gelmiş olup bunlardan en önemlileri, biyokimyasal belirteçler olan CRP ve homosisteindir (62). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde önemli faktörlerden biri de vasküler kalsifikasyondur. Goodman ve ark. hemodiyaliz hastalarında koroner arter kalsifikasyonunun yaygın ve progresif bir fenomen olduğunu göstermişlerdir (106). Hemodiyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyonun yaygınlığının kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Kanıtlar, kronik inflamasyonun vasküler kalsifikasyona önemli katkısı olduğunu göstermektedir. Kronik inflamasyonun neden vasküler kalsifikasyon için tetikleyici bir faktör olduğunu gösteren birçok sebep vardır. Örnek olarak; alfa-heremans schmid glikoprotein (fetuin-A), vasküler kalsifikasyonun önemli bir inhibitörü olup, inflamasyon sırasında düzeyi azalmaktadır. Aynı zamanda leptin, matrix-gla protein, kemik morfojenik protein ve osteoprotegerin gibi faktörlerin de

hemodiyaliz hastalarında hızlandırılmış vasküler kalsifikasyon ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (107).

CRP en önemli akut faz proteini olup, sistemik inflamasyonun özgül olmayan belirteçidir (77). Karaciğer tarafından sentezlenmekte olup IL-1, IL-6 ve TNF- α tarafından salınımı indüklenmektedir (108). Deneysel kanıtlar CRP'nin aterosklerozun progresyonuna iştirak edebileceğini göstermiştir (109). Yine 30'dan fazla epidemiyolojik çalışma artmış serum CRP konsantrasyonu ile altta yatan ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (110). Wanner ve ark. CRP'nin kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve aynı zamanda kardiyovasküler mortalitenin habercisi olduğunu göstermiştir (111). Ridker ve ark. yaptığı çalışmada tüm inflamasyon belirteçleri içinde, CRP'nin koroner arter stenozu gelişimi açısından en yüksek istatistiksel anlamlılığa sahip olduğunu göstermiştir (112).. Zoccali ve ark. CRP düzeyinin kronik diyaliz hastalarında karotid ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu bulgular da bize inflamasyonun kronik diyaliz hastalarında aterosklerozun patogenezinde rolü olduğu hipotezini desteklemekte, CRP'nin aterosklerozun patogenezinde önemli bir belirteç olduğunu düşündürmektedir (113). Koroner arter hastalığındaki rolüne benzer olarak CRP'nin, erken karotid ateroskleroz gelişiminde ve progresyonunda (114), iskemik inme riskinde (115) ve inme sonrası prognozda bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir (116).

Kardiyovasküler hastalık tedavisinde kullanılan birtakım ilaçlar serum CRP düzeyini azaltmaktadır. Birçok statin hiperlipidemik hastalarda serum CRP düzeyini anlamlı bir şekilde düşürmektedir. Bu azalma, LDL-kolesteroldeki azalmadan bağımsız gibi görünmektedir (117, 118). Statinlerin CRP üzerine etkisinin, IL-6 ve TNF- α monosit ekspresyonunu azaltması (119) ya da direkt olarak CRP gen supresyonu aracılığı ile gerçekleştiği varsayılmaktadır. (120). 13 kontrollü çalışmanın derlemesinde, statinlerin plasebo ile karşılaştırıldığında

serum CRP düzeyini %13–50 oranında düşürdüğü gösterilmiş ve direkt olarak karşılaştırma yapılarak bir statinin diğerine herhangi bir üstünlüğü olmadığı tespit edilmiştir. Yine statinlerin anti-inflamatuar özelliklerinden dolayı serum CRP düzeyini azaltarak kardiyovasküler risk azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (121).

Antitrombosit ajan olan aspirin de serum CRP düzeyini düşürmektedir. Gözlemler aspirinin kardiyovasküler faydalarının antitrombosit aktivitesi kadar anti-inflamatuar etkisi aracılığı ile olduğunu düşündürmektedir. Ikonomidis ve ark. stabil anjinası olan hastalarla yaptığı çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında 6 haftalık aspirin tedavisi sonrasında artmış CRP ve proinflamatuar sitokinlerin düzeylerinde azalma saptamışlardır (122). Thiazolidinedionlar (rozigitazon ve pioglitazon) tip 2 diyabet hastalarında serum CRP konsantrasyonunu azaltmaktadır. Bu etki glisemik kontrolden bağımsız olarak gerçekleşmektedir (123). Rozigitazon, koroner arter hastalığı olan diyabetik olmayan hastalarda da serum CRP düzeyini azaltmaktadır (124). Beta blokerlerinin de serum CRP düzeyini azalttığı gözlenmiştir. Stabil anjinası olan koroner anjioplasti yapılan 333 hasta ile yapılan çalışmada, beta bloker tedavisi serum CRP düzeyinde %31 azalmayla ilişkili bulunmuştur (125).

Fizyolojik şartlarda insan vücudunda oluşan reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile antioksidan savunma bir denge halindedir. Yoğun ROS üretimi ya da antioksidan defansın azalması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açarak oksidatif strese neden olur. KBY de sebep-sonuç ilişkisi bilinmeyen oksidatif stres ile seyreden klinik tablolardan biridir. Oksidatif stres, hastanın morbidite ve dolayısıyla mortalitesini etkileyebilir. En önemlisi, oksidatif stresin ve inflamasyonun, endotelial disfonksiyon, ateroskleroz dolayısıyla kardiyovasküler komplikasyonlara yol açacağına inanılmaktadır (126). Usberti ve ark. anemi ile oksidatif stres birlikteliğine dikkat çekmiş, aneminin patogenezinde oksidatif stresin rol aldığını ileri sürmüşlerdir (127).

Üremik olmayan sıçanlarda epoetin uygulamasının anti-inflamatuar ve sitoprotektif etkilere sahip olduğu kanıtlanmıştır. Fakat üremik hastalarda inflamasyonu düzenlemekten sorumlu mekanizmaların çok kompleks ve kısmen çelişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Aguilera ve ark. yakın bir zamanda 12 hemodiyaliz hastasıyla yaptığı bir çalışmada, 2 aylık epoetin tedavisinden sonra proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın plazma düzeyinde progresif bir artış gözlenmiş, CRP ve IL-6 düzeyleri değişmemiştir (128). Yine bir çalışmada en önemli antioksidan faktörlerden biri olan intraselüler enzim sistemlerinin (katalaz, süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz) düzeylerinin epoetin tedavisiyle düştüğü tespit edilmiştir. Hatta epoetin tek başına serbest oksijen radikali olan süperoksit anyon oluşumunu artırdığı gösterilmiştir. Teorik olarak epoetin tedavisiyle ilişkili TNF- α düzeyindeki yükselme üremik hastalarda oksidatif stresi şiddetlendirebilmektedir, ancak diğer araştırmacılar epoetin tedavisi ile oksidatif streste iyileşme olduğunu göstermiştir (128). Trzonkowski ve ark. EPO'nun proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-6'yı azalttığını, anti-inflamatuar sitokin olan IL-10'u artırdığını gösterilmiştir (129). Bryl ve ark. 6 aylık EPO tedavisi sonrasında TNF- α 'da azalma, IL-10'da artma tespit etmişler, EPO'nun immunmodülatör etkisi olabileceğini, standart EPO dozuyla B ve T lenfositlerin fonksiyonlarında iyileşme olabileceği kanısına varmıştır (130).

Eritropoetin tedavisinin aterosklerozun yeni belirteci olan yüksek duyarlılıkları CRP üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Aguilera ve ark. rekombinant insan eritropoetininin diyaliz hastalarındaki inflamatuvar duruma etkisini değerlendirmişler ve 2 aylık eritropoetin tedavisinden sonra serum CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır (131). Theodoridis ve ark. 11 stabil periton diyalizi hastasına 6 ay boyunca darbepoetin ve epoetin alfa tedavisi uygulandıktan sonra CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişiklikler tespit etmişlerdir (132). Bizim çalışmamızda da uzun etkili eritropoetin analogu olan darbepoetin- α tedavisi öncesinde serum CRP düzeyi 0.96 ± 0.32 iken 3 aylık tedavi sonrasında 0.82 ± 0.20 olarak tespit

edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim sonuçlarımız yukarıdaki sınırlı çalışmaları destekler nitelikteydi.

Homosistein; sülfidril içeren bir aminoasit olup esansiyel aminoasit olan metioninden sentezlenmektedir. Vitamin B6, vitamin B12 ve folik asit homosistein metabolizmasında kofaktör olarak rol oynamaktadır (133). Homosisteinin plazma düzeyinin diyaliz hastalarında normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. SDBY hastalarında hiperhomosisteinemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (134). Buccianti ve ark. hemodiyaliz hastalarında plazma total homosistein düzeyinin her 1 mikromol/lt artışında mortalitede %3 artış saptamışlardır (135). Homosisteinin aterojenik ve trombojenik etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Aterojenik etkileri; oksidatif strese artış, oksidatif stresin sonucu olarak endotel disfonksiyonu ve nitrik oksitin biyoyararlılığında azalma, kan damarlarının intima-media kalınlığında artış, elastik lamina kaybı ve düz kas hücre hipertrofidir. Ayrıca trombosit agregasyonunu artırarak trombojenik etki gösterebilmektedir (133). Yapılan çalışmalarda vitamin uygulamalarının (vitamin B6, vitamin B12, folik asit) plazma total homosistein düzeyini düşürdüğü tespit edilmiştir (136).

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda rekombinant insan eritropoetini kullanımının plazma homosistein düzeyleri ile ilişkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Yüksel ve ark. EPO tedavisi almayan diyaliz öncesi ve henüz diyalize başlanmış 20 hasta (grup 1) ile EPO tedavisi verilen, düzenli hemodiyaliz programında olan 20 hasta (grup 2) çalışmaya almışlardır. Hiperhomosisteinemi grup 1 hastalarında %75, grup2 hastalarında %70 olarak tespit edilmiş olup, sonuçların literatürle uyumlu olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada yaş ortalaması ve cinsiyet yönünden benzer iki grup arasında plazma total homosistein düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. EPO tedavisi grup 2 hastalarına grup 1'den farklı olarak ek bir homosistein artırıcı etki getirmemiştir (137). 2000 yılında Korzetz ve ark. hem EPO kullanan

hem de EPO kullanmayan hemodiyaliz hastaları ile sağlıklı kontrol grubunu çalışmaya almışlar, hem EPO kullanan hem de EPO kullanmayan hemodiyaliz hastalarında homosistein düzeyi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Ancak, EPO kullanan ve kullanmayan hemodiyaliz hastaları arasında plazma homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır (138). Bizim alışmamızda bir EPO analoğu olan darbepoetin- α tedavisi öncesinde total homosistein düzeyi 22.7 ± 1.9 iken 3 aylık tedavi sonrasında 22.4 ± 2.4 olarak saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçlarımız yukarıdaki çalışmalardaki sonuçlarla benzerlik göstermekteydi.

SONUÇ

Sonuç olarak bizim çalışmamız kısa vadede darbepoetin- α tedavisinin aterosklerotik belirteçler olan homosistein ve yüksek duyarlıklı CRP üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. Ancak bu konuda daha kesin sonuca, daha geniş hasta guruplarıyla ve uzun süreli yapılacak çalışmalarla varılabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 39(2):1–266, 2002.
2. Vural A. Kronik böbrek yetmezliği ve tedavisi. İçinde: Koçer İH, ErikçiS, Baykal Y (eds), İç Hastalıkları Günleri III. GATA Basımevi, Ankara 2002;339-358.
3. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 41(1): 1–12, 2003.
4. McClellan WM. Epidemiology and Risk Factors for Chronic Kidney Disease *Med Clin N Am* 89(3): 419–445, 2005.
5. Zandi-Nejad K, Brenner BM. Strategies to Retard the Progression of Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 89(3): 489–509, 2005.
6. Merkus MP, Kredit R. Quality of life and functional status in chronic hemodialysis and peritoneal dialysis. In: Lamiere N, Mehta RV (Ed), *Complications of Dialysis.* 2000; 497-515.
7. Teroka S, Toma H, Nihei H, et al. Current status of renal replacment threapy in Japan. *Am J Kidney Dis* 1995; 25; 151-64.

8. Mallick NP, Jones E, Selwood N. The European (European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association) Registry. *Am J Kidney Dis* 1995; 25; 176-87.
9. Parker TFI, Laird NM, Lowrie EG. Comparison of the studygroups in the national cooperative dialysis study and a description of morbidity, mortality, and patient withdrawal. *Kidney Int.* 1983; 23 (suppl 13): S42-9.
10. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patient undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329; 1001-6.
11. DeOreo PB. Hemodialysis patients assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization and dialysis attendance compliance. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:204-12.
12. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38:803-12.
13. Hsu CY, Bates DW, Kuperman GJ, Curhan GC. Relationship between hematocrit and renal function in men and women. *Kidney Int* 2001;59:725-31.
14. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kid Dis* 1999;34:125-34.
15. Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia: Third National Health and Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162:1401-8.
16. Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 1985;28:1-5.
17. Himmelfarb J. Hematologic manifestations of renal failure. In: Greenberg A (ed), *Primer on Kidney Disease*. 3rd ed, Canada 2001, pp 438-446.
18. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.

19. Ma JZ, Eben J, Xia H, Collins A. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:610-19.
20. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989;32:286-90.
21. US Renal Data System. *USRDS 1998 Annual Report*. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Digestive Kidney Diseases, 1998.
22. Foley R, Levey A, Sarnak M: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32:S112-S119, 1998(suppl 3).
23. Cullerton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-19.
24. Levin A, Djurdjev O, Barret B, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1398-407.
25. Tonelli M, Bohm C, Pandeya S, et al. Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;37:484-9.
26. Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347-54.
27. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
28. Annamaria T.Kausz, MD, MS, Gregorio T.Obrador, MD, MPH, and Brian J.G Perreira, MD, MBA. Anemia management in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, Vol 36, No 6, Suppl 3(December), 2000:pp S39-S51.

29. Macdoughall IC, Eckardt KU. Haematological disorders. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds). Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford Medical Publications, Oxford 1998, pp 1935-1954.
30. Winearls CG. Historical review on the use of recombinant human erythropoietin in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:3-9.
31. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986; 2:1175-8.
32. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a phase 1 and 2 clinical trial. *N Engl. J. Med.* 1987;316: 73-8.
33. Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood* 1997;89:4248-67.
34. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 (Suppl.5):1-50.
35. Eschbach JW, Abdulhadi NH, Browne JK et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase 3 multicentre clinical trial. *Ann Intern. Med.* 1989;111:992-1000.
36. Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. *JAMA* 1990;263:825-30.
37. Fisher JW. Erythropoietin: Physiologic and pharmacologic aspects. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216:358-369.
38. Koury MJ. Progress in understanding erythropoiesis. In Smyth JF, Boogaerts MA, Ehmer RMB (eds): *rhuErythropoietin in cancer supportive treatment*, New York: Marcel Dekker Inc 1996:1-12.

39. Lacombe C, Mieux P. The molecular biology of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:22-28.
40. Eschbach JW. Anemia in chronic renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J (eds), *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed, Mosby, Spain 2003, pp 905-912.
41. Amgen Anmia Advisory Group. Darbepoetin alfa: a new erythropoietic drug for the treatment of renal anemia. *Nephrology* 2002;7,S173-S180.
42. Macdougall IC. An overview of the efficacy and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* .2001;16 (Supply.3):14-21.
43. Egrie JC, Browne JK. Development and characterisation of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 (Supply.3):3-13.
44. Nissenson AR. Novel erythropoiesis stimulating protein for managing of chronic kidney disease . *Am J Kidney Dis*.2001;38:1390-7.
45. Egrie JC, Grant JR, Gillies DK et al. The role of carbohydrate on the biological activity of erythropoietin. *Glycoconjugate J*. 1993;10:263.
46. Egrie JC, Dwyer E et al. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) has a longer serum half-life and greater in vivo biological activity than recombinant human erythropoietin (rHuEPO). *Blood* 1997;90 (Supply 1):A56.
47. Elliot SG, Lorenzini T, et al. Rational design of Novel erythropoiesis stimulating protein (ARANESP): a supersialated erythropoietin with increased biological activity. *Blood* 2000; 96: A82.
48. Macdougall IC. Novel erythropoiesis stimulating protein. *Semin. Nephrol*. 2000; 20: 375-81.
49. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1999;10:2392-5.

50. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann J. Novel erythropoiesis stimulating protein maintains hemoglobin in ESRD patients when administered once weekly or once every other week. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: A270.
51. Coyne D, Ling BN, Toto R et al. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) corrects anemia in dialysis patients when administered at reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) *J. Am. Soc. Nephrol* 2000; 1: A1380.
52. Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) safely maintains hemoglobin concentration levels in hemodialysis patients as effectively as r-HuEPO when administered once weekly. *J. Am. Soc. Nephrol* 2000; 11: A1326.
53. Graf H, Lacombe J-L, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) effectively maintains hemoglobin when administered at a reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) in ESRD patients. *J. Am. Soc. Nephrol* 2000; 11: A1317.
54. Locatelli F, Olivares J, Walker R, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2001; 60: 741-7.
55. The NESP Usage Guidelines Group. Practical guidelines for the use of NESP in treating renal anemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 3): 22-8.
56. Macdougall IC. Poor response to erythropoietin. Practical guidelines on investigation and management. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10: 607-14.
57. Tarng D-C, Huang T-P, Chen TW, et al. Erythropoietin hyporesponsiveness: From iron deficiency to iron overload. *Kidney Int* 1999; 55: S107-18.
58. Virchow R.P. Phlogose und thrombose in gegassystem. 1856:458.
59. Ross R. Atherosclerotic coronary heart disease. *The Heart.* Sevent Ed. 1990; 877-892.

60. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *NEJM* 1999; 340: 115-126.
61. Liuzzi G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *NEJM* 1994; 331(7): 417- 424.
62. Paul. M. Ridker, MD, MPH, Meir J. Stampfer, MD, Nader Rifai, PhD. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparasion of C-Reactive Protein, Fibrinogen, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Standard Cholesterol Screening as Predictors of Perpheral Arterial Disease. *JAMA*, May 16, 2001-Vol 285, no.19: 2481-85.
63. Tracy RP. Editorial: Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 97: 2000-2002.
64. Chenillot O, Henny J, Steinmetz J, Herbeth B, Wogner C, Siest G. High sensitivity c-reactive protein: Biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38(10): 1003-1011.
65. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of divinal variation of c-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47(3): 426-430.
66. Kaylan N. Kardiyovasküler bir risk faktörü olarak CRP. *All Konseyi Bülten* 2005; 9(1): 1-4.
67. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity c-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47(3): 403-411.
68. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loosc M, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89(1): 36-44.
69. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocrine Reviews* 2004; 25(1): 153-175.

70. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1386-1392.
71. Segev A, Kassam S, Buller CE, Lav HK, Sparkes JD, Connely PW, et al. Pre-procedural plasma levels of c-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. *European Heart Journal* 2004; 25: 1029-1035.
72. Ridker PM. Inflammation and atherotrombosis: How to use high sensitivity c-reactive (hsCRP) in clinical practice. *Am Heart Hosp J* 2004; 2(4, Suppl 1): 4-9.
73. Kang ES, Kim HJ, Kim YM, Lee S, Cha BS, Lim SK, et al. Serum high sensitivity c-reactive protein is associated with carotis intima media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66: 115-120.
74. Tonari Y, Koyuma T, Saitoh K. Clinical evaluation arteriosclerosis using high sensitive CRP multiphasic screening. *Rinsho Byori* 2004; 52(8): 637-641.
75. Hotline Editorial. High sensitivity c-reactive protein for predicting cardiovascular disease: an inflammatory hypothesis. *European Heart Journal* 2001; 22: 349-352.
76. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: Role of c-reactive protein risk assesment. *Am J Med* 2004; 116(6): 9-16.
77. Bayes B, Pastor M.Cruz, Junca J, et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 106-112.
78. Vergaglione L, Marangi A, at al. Predictors of serum creatinine in haemodialysis patients: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1209-1213.

79. Nascimento M, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2803-2809.
80. Korevaar J, Van Manen J, Dekker F, et al. Effect of an Increase in C-Reactive Protein Level during a Haemodialysis Session on Mortality. *J. Am. Soc. Nephrol* 2004; 15: 2916-2922.
81. Hankey G, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354(31): 407-413.
82. Henning BF, Reizler R, Tepel M, et al. Evidence of altered homocysteine metabolism in chronic renal failure. *Nephron* 1999; 83: 314-322.
83. Dennis VW, Robinson K. Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50 suppl 57: 11-17.
84. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *J. Am. Soc. Nephrol* 2001; 12: 2181-2189.
85. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology and potential relationship to atherosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52: 10-20.
86. Massy Z. Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical risk factors (fibrinogen and advanced glycation end-products) for atherogenesis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(suppl 5): 81-91.
87. Guldener CV, Robinson K. Homocysteine and Renal disease. *Sem Thrombos Hemostasis* 2000; 26(3): 313-324.
88. Chauvau P, Chadeaux B, Cude M, et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 43: suppl 41:72-77.
89. Derici U, Reis K. Hyperhomocysteinemia and chronic renal failure. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2002;l(3):129-134.

90. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 20; 97(2):138-141.
91. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
92. Mallacami F, Zoccali C, Tripepi G, et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 609-614.
93. Kanani P, Sinkey C, Browning R, Allaman M, Knapp H, Haynes W. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. *Circulation* 1999; 100: 1161-1168.
94. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Eng J Med* 1998; 339: 799-805.
95. Abu-Alfa A.K, MD, FACP. CKD Series: Evaluation and Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Hospital Physician* 2003 July: 31-38.
96. Massimetti C, Pontillo D, et al. Impact of recombinant human erythropoietin treatment on left ventricular hypertrophy and cardiac function in dialysis patients. *Blood Purif* 1998; 16: 317-324.
97. Wizemann V, Kaufmann J, Kramer W. Effect of erythropoietin on ischemia tolerance in anemic hemodialysis patients with confirmed coronary artery disease. *Nephron* 1992; 62: 161-65.
98. Prata M, Madeira C, Vicente O, et al. Lipid profile in haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2345-2347.
99. Viron B, Donsimoni R, Michel C, et al. Effect of recombinant human erythropoietin on nutritional status and plasma lipids in uremic patients. *Nephron* 1992; 60: 249.

100. Krol E, Debska-Slizien A, et al. Does erythropoietin treatment influence the lipid status of patients on maintenance haemodialysis?. *Pol Arch Med Wewn* 1995; 94: 410-417.
101. Mat O, Stolar JC, Georges B. Blood lipid profile in patients treated with human erythropoietin. *Nephron* 1992; 60: 236-237.
102. Pollock CA, Wyndham R, Collett PV et al. Effects of erythropoietin therapy on lipid profile in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1994; 45: 897-902.
103. Allegra V, Martimbianco L, Vasile A. Lipid and apolipoprotein patterns during erythropoietin therapy: roles of , erythropoietin, route of administration, and diet. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 924-932.
104. The World Health Report 2001. Geneva: WHO; 2001.
105. Saito M, Ishimitsu T, Minami J, et al. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2003; 167: 73-79.
106. Ketteler M, Westenfeld R, Schlieper G, Brandenburg V. Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 265-270.
107. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stevinkel P. Traditional and Non-traditional Risk Factors as Contributors to Atherosclerotic Cardiovascular Disease in End-stage Renal Disease. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 18: 405-416.
108. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 39.
109. Nilsson J. CRP-marker of cardiovascular disease?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1527.

110. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499.
111. Wanner C, Zimmermann J, Scwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 99.
112. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med* 1997; 336: 973-979.
113. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis. J Hypertens* 2000 Sep; 18(9): 1207-1213.
114. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001; 104: 63.
115. Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and self-reported stroke: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1052.
116. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, et al. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 981.
117. Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933.
118. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64.

119. Ferro D, Parrotto S, Basili S, et al. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 427.
120. Kleemann R, Verschuren L, de Rooij BJ, et al. Evidence for anti-inflammatory activity of statins and PPAR α activators in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured in human hepatocytes in vitro. *Blood* 2004; 103: 4188.
121. Balk EM, Lau j, Goudas LC, et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systemic review. *Ann Intern Med* 2003; 139: 670.
122. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100: 793.
123. Pfutzner A, Marx N, Lubben G, et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the Pioneer study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1925.
124. Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC, et al. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gama agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1757.
125. Jenkins NP, Keevil BG, Hutchinson IV, Brooks NH. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2002; 112: 269.
126. Köken T, Kahraman A, Serteser M, Gökçe Ç. Hemodiyaliz ve oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 5: 9-14.
127. Usberti M, Gerardi G, Bufano G, et al. Effects of erythropoietin and vitamin E-modified membrane on plasma oxidative stress markers and anemia of hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 590-599.

128. Aguilera A, Selgas R. Effects of recombinant human erythropoietin on inflammatory status in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 5): v46-v53.
129. Trzonkowski P, Mysliwska J, et al. Long-term therapy with recombinant human erythropoietin decreases percentage of CD152+ lymphocytes in primary glomerulonephritis haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1070-1080.
130. Bryl E, Mysliwska J, et al. The influence of Recombinant Human Erythropoietin on Tumor Necrosis Factor α and Interleukin-10 Production by Whole Blood Cultures in Hemodialysis Patients. *Artif Organs* 1998; 22(3): 177-181.
131. Aguilera A, Selgas R, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on functional and injury endothelial markers in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19: 165-166.
132. Theodoridis M, Passadakis P, Kriki P, et al. Efficient monthly subcutaneous administration of darbepoetin in stable CAPD patients. *Peritoneal Dialysis International* 2005; 25: 564-569.
133. Hankey GJ, Eikelboom, et al. Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. *MJA* 2004; 181(6): 314-318.
134. Bayes B, Pastor C, Bonal J, Junca J, et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 106-112.
135. Buccianti G, Baragetti I, Bamonti F, Furiani S, Doriget V, Patrosso C. Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Nephron* 2004; 17: 405-410.
136. Kang SS. Critical points for determining moderate hyperhomocysteinemia. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 806.

137. Yüksel A, Yüksel C, Canbakan B, Atalay HV, Aylı MD. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda plazma homosistein düzeyleri ve rHuEPO kullanımının plazma homosistein düzeyleri ile ilişkisi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2002; 11(2): 125-128.
138. Korzets A, Ori Y, Chagnac A, Weistein T, et al. Erythropoietin; folic acid deficiency and hyperhomocysteinemia: is there a possible relationship in chronically hemodialysed patients?. Clinical Nephrology 2000; 53: 48-54.

TEŞEKKÜR

Bizlere hemen her konuda destek olan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız değerli hocamız Prof.Dr. Őazi İmamoğlu'na teŐekkürlerimi bir borç bilirim. Uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, bilim ve insanlık adına kendisinden çok Őey öğrendiğim ve tez çalıŐmalarımın her aŐamasında değerli görüŐlerinden faydalandığım uzmanlık tezi danıŐmanım sayın Prof Dr. Kamil Dilek hocama çok teşekkür ederim. Asistanlık hayatım boyunca bana emek veren diğer tüm hocalarıma ve görev yaptığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Beni yetiŐtiren, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme de teŐekkürü bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

1 Ocak 1978'de Kırıkkale'de doğdum. İlköğrenimimi Kırıkkale Hürriyet ilkokulunda, orta ve lise öğrenimimi ise Kırıkkale Anadolu Lisesinde tamamladım. 1995 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakülte'sini kazandım. 6 yıllık üniversite eğitiminin ardından Eylül 2001'de Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazandım ve Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Kasım 2006'da iç hastalıkları ihtisasımı tamamladım.

